

# Alectinib v léčbě NSCLC

**Bohdan Kadlec**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Alectinib – Alecenza® je vysoce selektivní inhibitor tyrosinkinázy ALK, který ve studiích prokázal účinnost vůči mutovaným formám ALK, včetně mutací rezistentních ke crizotinibu. Jeho výhodou je, že prostupuje přes hematoencefalickou bariéru a je účinný v CNS. V České republice je schválen v monoterapii v rámci 1. linie léčby pacientů s pokročilým ALK+ NSCLC a jako léčba u pacientů s pokročilým ALK+ NSCLC progredujících po předchozí léčbě crizotinibem. Kazuistické sdělení ukazuje na vysokou efektivitu léčby u pacientů s metastazujícím ALK pozitivním adenokarcinomem plic a dokumentuje též regresi mozkových metastáz bez nutnosti použít další modalitu onkologické léčby.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný karcinom plic, EML4-ALK, alectinib.

## Alectinib in the treatment of advanced ALK + NSCLC

Alectinib – Alecenza® is a highly selective inhibitor of ALK tyrosine kinase, which has shown efficacy against mutated forms of ALK tumors, including mutations resistant to crizotinib. Its advantage is that it crosses the blood-brain barrier and is effective in the brain. It is approved as a first line monotherapy for patients with advanced ALK + NSCLC and as a treatment for patients with advanced ALK+ NSCLC progressing after previous treatment with crizotinib. The case study documents high efficacy in the treatment of patients with metastatic ALK + lung adenocarcinoma, including regression of brain metastases, without the need of cranial irradiation.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, ALK+, alectinib.

## Úvod

Karcinom plic patří mezi nejčastěji diagnostikované zhoubné nádory a je i hlavní příčinou úmrtnosti na rakovinu u nás i ve světě. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) představuje více než 80 % všech případů plicních karcinomů a zahrnuje zejména adenokarcinomy a skvamózní karcinomy. Tradiční léčbou většiny pacientů s NSCLC zůstává kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu. Zlepšující se možnosti molekulárního vyšetřování jednotlivých pacientů s nemalobuněčnými karcinomy definují specifické skupiny pacientů, kteří mají prospěch z cílené léčby (1). Zejména identifikace ovlivnitelné řídicí mutace jako EGFR a ALK mohou pomoci rozhodnout, zda daný pacient bude profitovat z efektivní a méně toxické cílené léčby. Cílené léky nové generace

překonávají nejčastější příčiny rezistence generací předchozích a pomáhají prodlužovat přežití u pacientů s řídicími mutacemi (2).

Od doby objevu kinázy anaplastického lymfomu v roce 1994 uplynulo již více než 25 let. V roce 2007 byla identifikována translokace EML4-ALK u nemalobuněčného karcinomu plic a čtyři roky poté do terapie ALK+ pacientů úspěšně vstoupil první ALK inhibitor crizotinib – Xalcori® (3).

Tyrosinkinázový receptor ALK patří mezi důležité terapeutické cíle v léčbě NSCLC. ALK je jedním z rodiny inzulinových receptorů lokalizovaných na 2 chromozomu. Aktivace ALK se děje cestou genové fúze. EML4-ALK translokace je nejčastějším takovým genovým upořádáním (4). Intracelulární kinázová doména ALK fúzuje s N koncem domény EML4 a následně kóduje

cytoplazmatický chimérický protein s kinázovou aktivitou, který pak reguluje růst tumoru. EML4-ALK translokace se vyskytuje u NSCLC pacientů převážně v mladším věku a u nekuřáků. Histologicky se jedná nejčastěji o špatně diferencované adenokarcinomy z prstenčitých buněk. Přítomnost EML4-ALK translokace současně vylučuje přítomnost mutace EGFR nebo KRAS (5). EML4-ALK translokace se vyskytuje asi u 4 % adenokarcinomů a jen ojediněle se vyskytuje mezi skvamózními NSCLC (6). Incidence mozkových metastáz je u pacientů s ALK-pozitivními NSCLC významně vyšší a v průběhu onemocnění dosahuje 50–60 % (6, 10).

## Kazuistika

Žena, 53 let, pracující ve zdravotnictví jako sanitárka, kouřila 15 cigaret denně od 18 let. V ro-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D., kadlec.bohdan@fnbrno.cz

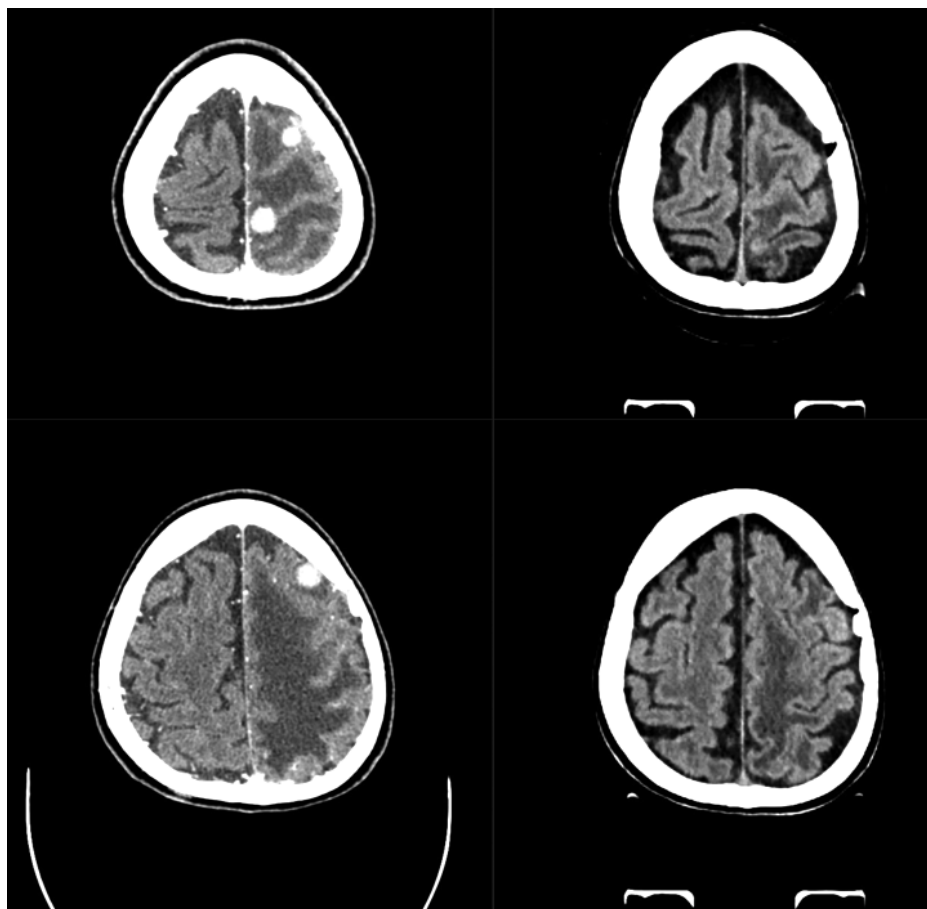
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. E): 135–138

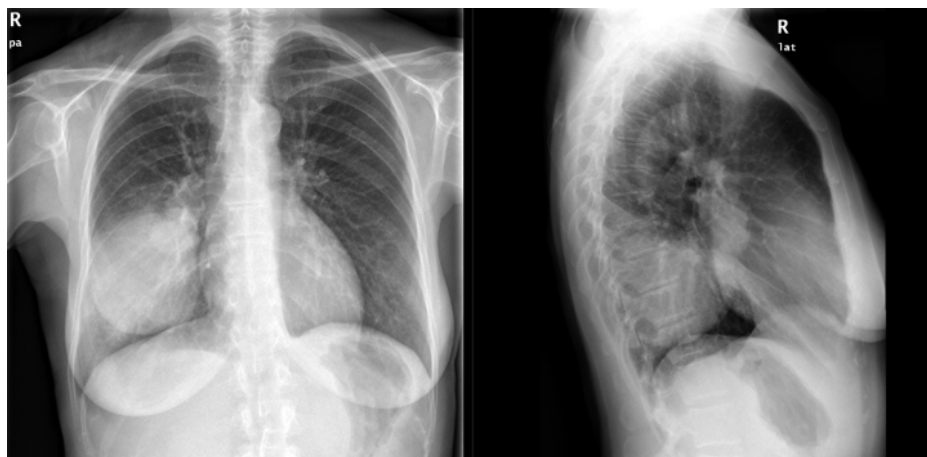
Článek přijat redakcí: 10. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2020

**Obr. 1.** Magnetická rezonance mozku 9/2019 (snímky vlevo nahoře a dole); supratentoriálně vlevo vysoko ve vertexu a frontálně patrná ložiska postkontrastně se sytící, fronto-parietálně vlevo výrazný perifokální edém; lehký přetlak středoočárových struktur doprava; na plánovacích snímcích před radioterapií 11/2009 (snímky vpravo nahoře a dole) je patrna téměř kompletní regrese metastatického postižení a výrazná regrese mozkového edému



**Obr. 2.** Skiagram hrudníku 10/2019 ukazuje vpravo objemné ložiskové zastínění v dolním a částečně středním pl. poli a zvětšený pravý plicní hilus, na boční projekci je zastínění patrné dorzobazálně



dině se rakovina nevyskytla a kromě vysokého krevního tlaku a úrazu hlavy v dětství, nenacházíme v předchorobí významnější onemocnění.

Koncem léta 2019 byla paní akutně hospitalizována na neurologii pro rychle se rozvíjející středně těžkou pravostrannou hemiparézu a poruchy čítí na dolních končetinách. Dále se objevil frontální syndrom a apraxie. V době před

hospitalizací si pacientka vzpomíná na pocity slabosti pravostranných končetin, ale též na několik měsíců zhoršující se kašel.

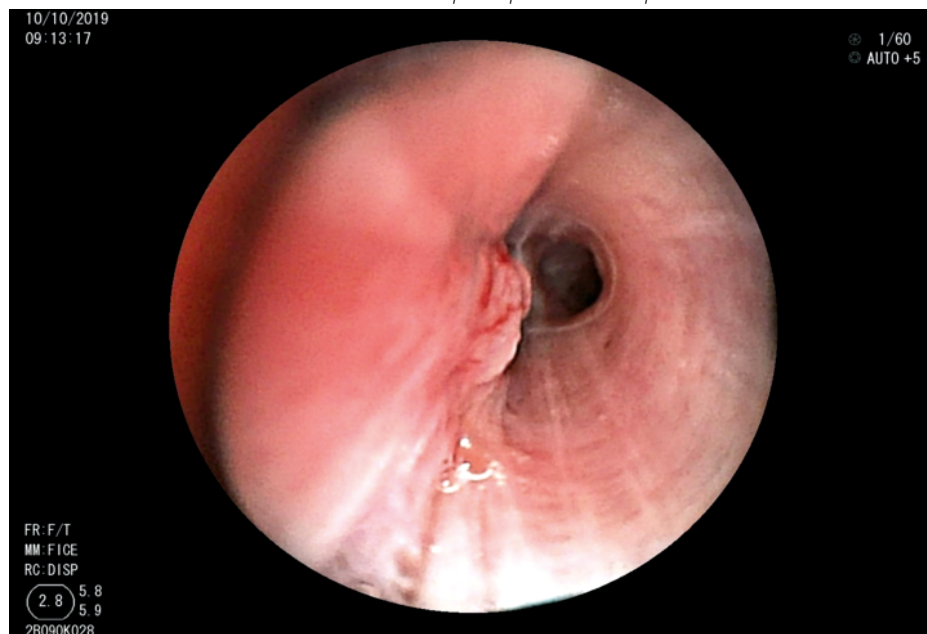
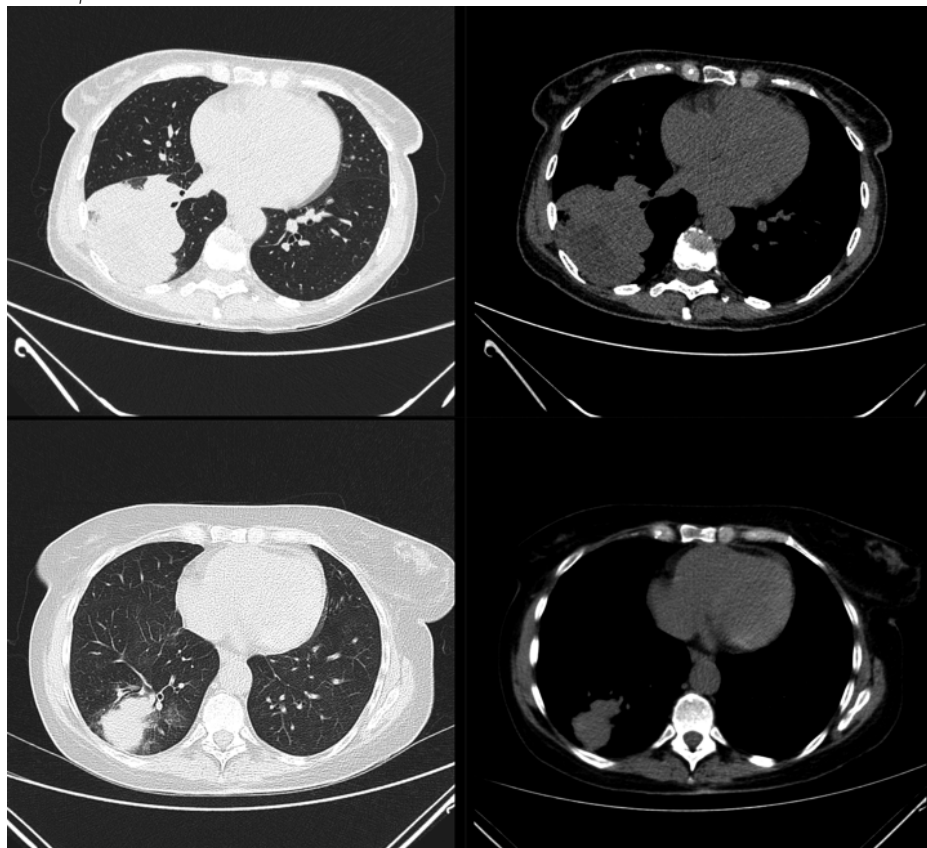
Za hospitalizace byla zavedena antiedematózní terapie (mannitol, kortikoidy), po kterých se dostavilo uspokojivé klinické zlepšení příznaků. Dle provedené magnetické rezonance potvrzeno vícečetné, neurochirurgicky neřešitel-

né, postižení mozku (obrázek 1) a jako primární příčina na skiagramu hrudníku (obrázek 2) a posléze i na CT hrudníku zjištěn objemný tumor v dolním laloku pravé plic s hilovou a mediastinální lymfadenopatií (T4N2M1c – klinické st. IVB). V polovině října 2019 provedena bronchoskopie s nálezem exofyticky rostoucího tumoru v bronchu B10 vpravo (obrázek 3). Histologicky i cytologicky ověřen níže diferencovaný adenokarcinom primárně plicního origa. Následným molekulárním vyšetřením preparátu zjištěna imunohistochemicky zvýšená exprese ALK (3+) a také exprese PD-L1 zastížena v cca 40 % nádorových buněk.

Vzhledem k pozitivitě ALK, metastatickému postižení mozku a dobrému klinickému stavu – PS1, zahájena cílená léčba alectinibem v dávce 600 mg 2x denně. Od původně plánované stereotaktické radioterapie mozku ustoupeno, vzhledem k nálezu téměř kompletní regrese metastáz i edému mozku na plánovacím MR. Klinicky u pacientky dochází též k ústupu neurologických symptomů, ústupu kašle i námahové dušnosti. Na kontrolním CT hrudníku je po 3 měsících vidět výrazná regrese plicního nádoru (obrázek 4). Při dosavadní léčbě nebyly zaznamenány nežádoucí účinky.

## Diskuze

Alectinib se po crizotinibu stává novým standardem péče o pacienty s pokročilým NSCLC a přítomností translokace ALK. Stanovení translokace EML-ALK se provádí metodami FISH a imunohistochemie. Hodnocení provádějí laboratoře s prokázanou zkušeností v používání specifické technologie. Dle společného mezioborového konsenzu by na přestavbu genu ALK měli být testováni všichni pacienti, u kterých je stanovena morfologická diagnóza adenokarcinomu, NSCLC spíše adenokarcinomu či NSCLC NOS (blíže nespécifikovaného NSCLC). Mezi hlavní limitace léčby crizotinibem patří relaps onemocnění v centrálním nervovém systému (10). Přestože existují jednotlivé případy pacientů s ALK+ NSCLC a metastatickým postižením mozku, kteří mají odezvu na léčbu crizotinibem, je špatný průnik přes mozkovou bariéru hlavní příčinou léčebného selhání. Dalším omezením účinnosti je rozvoj rezistence vůči crizotinibu. Pro pacienty, kteří mají ALK pozitivní NSCLC, je medián PFS s crizotinibem 8 až 10 měsíců. Na selhání se podílí více mechanismů rezistence, z nichž nejčastější

**Obr. 3.** Endobronchiálně rostoucí tumor v B10 vpravo při bronchoskopii 10/2019**Obr. 4.** nahoře vstupní CT plic 10/2019, kde je v dolním laloku patrný objemný solidní tumor velikosti 9 × 7,5 × 8,5 cm; dolní dva snímky zobrazují kontrolní CT hrudníku 1/2020 s nálezem výrazné regrese (PR) nádoru při léčbě alectinibem

jsou sekundární mutace v kinázové doméně ALK L1196M a G1269A. Preparát druhé generace ceritinib byl sice schopen účinně inhibovat některé ALK rezistentní mutace (L1196M, G1269A, I1171T a S1206Y), ale naopak nebyl účinný při inhibici ALK nesoucí mutace G1202R a F1174C. Současné ceritinib vykazuje silnou aktivitu pouze k IGF-1R

a jeho selektivita pro ALK je násobně vyšší než pro jiné kinázy (11). Stejně jako u pacientů léčených crizotinibem dochází i u pacientů léčených ceritinibem k recidivě z důvodu rezistence. Alectinib je ALK inhibítozem, který je podobně jako ceritinib více selektivní a účinnější než crizotinib a kromě ALK je aktivní i proti dalším kinázám (LTK, GAK),

ale naopak mu chybí aktivita proti MET, ROS nebo IGF-1R a INSR (12). Na základě dat ze studie fáze III (ALEX) prokázal v porovnání s crizotinibem vyšší účinnost u dosud neléčených pacientů s pokročilým ALK+ NSCLC, přičemž medián PFS činil u alectinibu 34,8 měsíce (17,7 – NE), u crizotinibu 10,9 měsíce (9,1–12,9), což představuje snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí o 57 % pro pacienty léčené alectinibem (HR: 0,43; 95 % CI: 0,31–0,58). U pacientů, kteří měli mozkové metastázy, byl medián přežití bez progresu 27,7 měsíce (9,2–NE) pro alectinib, 7,4 měsíce (6,6–9,6) pro crizotinib, tj. snížení rizika progresu o 65 % ve prospěch alectinibu (HR: 0,35; 95 % CI: 0,22–0,56). Podobný rozdíl vykazovala i skupina nemocných bez mozkových metastáz na začátku sledování: medián PFS u alectinibu byl 34,8 měsíce (22,4–NE), u crizotinibu 14,7 měsíce (10,8–20,3), tj. snížení rizika o 53 % (HR: 0,47; 95 % CI: 0,32–0,71). V obou skupinách byl vyvážený počet nemocných, kteří podstoupili cílené ozařování mozkových metastáz nebo stereotaktickou radioterapii. I přes delší dobu trvání terapie léčby alectinibem byla četnost NÚ stupně 3–5 nižší než u crizotinibu (44,7 vs. 51,1 %). NÚ vedly k redukci dávky u 16,4 % léčených alectinibem a u 20,5 % léčených crizotinibem. Alectinib vykazuje vyšší účinnost v porovnání s crizotinibem u dosud neléčených pacientů s ALK+ NSCLC stadia IIIB/IV bez ohledu na přítomnost mozkových metastáz. U pacientů léčených alectinibem byl medián doby do progresu onemocnění více než trojnásobně vyšší oproti crizotinibu (34,8 vs. 10,9 měsíce) a bylo dosaženo delší a výraznější léčebné odpovědi. I při déletrvající léčbě alectinibem byla navíc četnost nežádoucích účinků nižší než u crizotinibu. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby alectinibem patří anémie (20 %), periferní otoky (17 %), bolesti svalů (16 %), zvýšení bilirubinu a jaterních transamináz (15 %), nauzea (14 %) a průjem (12 %) (12). Přípravek Alecensa® je užíván v dávce 600 mg (4 tobolky) dvakrát denně do progresu nádorového onemocnění nebo nepříjemné toxicity. V případě nežádoucích účinků je možné snížit denní dávku nejprve na 450 mg nebo v případě nedostatečného efektu na 300 mg dvakrát denně.

Dalším pokrok v léčbě pacientů s translokací ALK je očekáván od lorlatinibu (13), který v klinickém hodnocení prokázal jak vysokou klinickou účinnost u translokací ALK i ROS1, tak i celého rezistentních mutací, včetně mutace ALK G1202R, o které je známo, že je odpovědná za rezistenci

ke všem dosud známým ALK inhibitorům, a v neposlední řadě i účinností na mozkové metastázy. Vzhledem k působivým výsledkům imunoterapie karcinomu plic v posledních letech by další slibnou strategií mohla být i kombinace inhibitorů ALK s checkpoint inhibitory (14).

## Závěr

Inhibice ALK je příkladem úspěšného vývoje cílené léčby, která vede k násobně vyššímu celkovému přežití pacientů s pokročilým adenokarcinomem plic, a to při přijatelné bezpečnosti

a zároveň pohodlné perorální aplikaci. Při léčbě ALK+ pacientů s metastatickým postižením CNS je navíc v indikovaných případech možná efektivní léčba moderními tyrosinkinázovými inhibitory i bez použití radioterapie.

## Seznam zkratk

ALK – anaplastická lymfomová kináza  
CNS – centrální nervový systém  
CT – výpočetní tomografie  
EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor

EML4-ALK – gen proteinu asociovaného s mikrotubuly sloučený s genem pro kinázu anaplastického lymfomu

KRAS – Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

MR – magnetická rezonance

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic

NÚ – nežádoucí účinky léčby

PFS – přežití bez progresu onemocnění

PS – celkový stav, stav tělesné výkonnosti 1-5

PR – částečná odpověď

ROS1 – c-ros onkogen 1

## LITERATURA

1. Skříčková J, Kadlec B, Vencíček O. Nematobuněčný karcinom plic. Vnitřní lékařství 2017; 63: 11.
2. Skříčková J, Babičková L, Tomášková M, Kadlec B. Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. Interní med. 2011; (13): 7–8.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; (448): 561–566.
4. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2013; (19): 4273–4281.
5. Shaw AT, Trap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009; (27): 4247–4253.
6. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. ALK Lung Cancer Study Group: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010; (363): 1734–1739.
7. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012; (13): 1011–1019.
8. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012; (18): 1472–1482.
9. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. Cancer Res. 2011; 71: 6051–6060.
10. Zhang J, Zaorsky NG, Palmer JD, et al. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2015; 16: e510–e521.
11. Mok T, et al. ASCEND-2: a single-arm, open-label, multicenter Phase 2 study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). Annual Meeting, J Clin Oncol. 2015; 33, suppl: 8059–8059.
12. Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2017; 377: 829–838.
13. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1590–1599.
14. Kim DW, Gadgeel S, Gettinger S, et al. Safety and clinical activity results from a phase Ib study of alectinib plus atezolizumab in ALK+ advanced NSCLC (aNSCLC). J Clin Oncol 2018; 36(Suppl. 15): 9009.